UDC 615.7[547.544'495.2]:616.633.45-085

270. 安藤憲章：スルホニル尿素関連化合物の研究(第5報^{*1}) 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinone およびその関連化合物の合成

Noriaki Ando: Studies on Sulfonylurea Derivatives. V. Synthesis of 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinones and their Derivatives.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

In order to examine an influence upon blood sugar by cyclization of chained urea structure of the sulfonylurea compounds which possess descending action of blood sugar, the following compounds were prepared. These compounds synthesized were: 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone (XI), 1-arylsulfonyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (IX), 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinethione (XV), 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone (XIII) and *N-p*-chlorophenylsulfonyl derivatives of 2-iminoöxazolidine, 2-oxazolidinone, 2-pyrrolidinone, ethylenediamine and pyrrolidine.

When 1-arylsulfonyl-3-(3-bromopropyl)urea (VII) was treated by alkali, it was cyclized easily to (IX) and, simultaneously, 2-arylsulfonamido-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (VIII) was obtained.

(Received April 24, 1962)

1-arylsulfonyl-3-alkylurea (I) の血糖降下作用と構造との相関性について先に著者等は第1報¹⁾でスルホニル部分についての検討を報告したが、今回は尿素部分の変化についての検討を計画した。尿素部分をグアニジン²⁾あるいはチオ尿素³⁾にした化合物についてはすでに報告があり、いずれも尿素体に比してその作用は減少するか消失している。ここで注目すべきことは、従来検討されて来たスルホニル尿素系化合物(I)はすべて直鎖状の尿素構造を有するもので環状の尿素構造を有するものについての検討はされていないことである。一方血糖降下作用を有する化合物の一つに IPTD (II: R=*p*-NH₂, R'=iso-C₃H₇)⁴⁾があるがこの化合物とスルホニル尿素系化合物(I)とは類似した構造を有するに思える。これらのことから環状尿素の arylsulfonyl 誘導体においては血糖にいかなる作用をおよぼすかということに興味をおぼえ以下の検討を始めた。

(I)の尿素部分を環状にする場合、尿素構造をケト型あるいはエノール型のいずれかにみなすことにより N,N'-alkyleneurea および N,O-alkyleneurea すなわち 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone 型(IV)と 2-arylsulfonamido-2-oxazoline 型(III)の2つのタイプが考えられる。

(I)

(II)

(III)

(IV)

*1 第4報：本誌 82, 1542(1962).

*2 Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) 新田, 安藤, 池田, 小泉, 塩屋：本誌 82, 191(1962).

2) H. Ruschig, *et al.*: *Arzneim. Forsch.* 8, 448(1958).

3) 大西：本誌 79, 632(1959).

4) A. Loubatières: *Compt. rend. soc. biol.* 138, 766, 830(1944).

(Ⅲ) および (Ⅳ) タイプの化合物で $n=2$ の化合物数種については前報^{*1} で 1-arylsulfonyl-3-(2-bromoethyl)urea の閉環成績体として容易に得られることを報告した。その後これらの化合物について薬理試験を試みたところ 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone のある種のものに強力な血糖上昇作用のあることを見出した(次報⁵⁾ 参照)。本報ではこれら化合物の構造作用の相関性をさらに明確にするために行なった 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone 関連化合物の合成について報告する。

(Ⅳ) の構造は環状部分、スルホニル部分およびベンゼン部分の三部分から構成されているとみなし、まず環状部分の変化として (Ⅳ) の C=O あるいは NH 部分をこれと類似の核外電子を有する原子団で置き換えた数種の環状化合物、ならびに (Ⅳ) で $n=3$ の tetrahydro-2-pyrimidinone 化合物を合成した (Table I)。スルホニ

Table I.

Y	Z	n	Name of ring
C=O	NH	2	2-Imidazolidinone
C=O	CH ₂	2	2-Pyrrolidinone
C=NH	O	2	2-Iminooxazolidine
C=O	O	2	2-Oxazolidinone
CH ₂	CH ₂	2	Pyrrolidine
C=S	NH	2	2-Imidazolidinethione
C=O	NH	3	Tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone

ル部分の変化としては SO₂ を CO に代えた aroyl 化合物数種を合成した。これらに組合わせるベンゼン部分としては *p*-chlorobenzene を主とした。またベンゼン核における置換基の影響をみるため数種の 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone を追加合成した。また (Ⅳ: $n=2$) の加水分解産物としての ethylenediamine 型の化合物 (XXI) を合成した。以上今回合成した各化合物およびその合成経路をまとめて Chart 1 に示す。

以上合成した化合物はいずれも新化合物であって (XVI)~(XXII) の合成は *p*-toluensulfonyl 体が文献に記載されているので主としてその合成法に準じて行なった。tetrahydro-2-pyrimidinone の N-arylsulfonyl 体 (Ⅸ), 2-imidazolidinone の N-aroyl 体 (ⅩⅢ) および 2-imidazolidinethione の N-arylsulfonyl 体 (ⅩⅤ) はいずれも文献上新らしいタイプの化合物であってこれらの合成については以下 2, 3 の説明を加える。

1-arylsulfonyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (Ⅸ) は前報^{*1} に報告した 1-arylsulfonyl-3-(2-bromoethyl)urea の閉環反応に準じ 1-arylsulfonyl-3-(3-bromopropyl)urea (Ⅶ) のアルカリによる閉環を試みた

Chart 1.

5) 第 6 報: 本誌 82, 1553(1962).

ころ容易に閉環反応を起こし目的物を得ることができた。すなわち (VII) を水酸化ナトリウムに溶解し室温に放置すると数分後から結晶が析出し始める。この結晶は酸、アルカリに不溶。IR スペクトルは原料尿素体 (VII) にみられた 1550 cm^{-1} 付近の“アミド II 吸収帯”が消失し 1690 cm^{-1} 付近に $\nu_{\text{C=O}}$ と思われる強い吸収がみられる (原料の尿素体では $1665\sim 1655\text{ cm}^{-1}$)。さらにこの UV スペクトルは Fig. 1 に示すように先に合成した 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone の吸収とよく類似している。また (VII) のアルカリに対するこのような挙動は 2-bromoethyl 体の場合と全く同様なもので、これらのことからこの結晶は (VII) のスルホンアミド部分における臭化水素酸離脱による閉環成績体すなわち 1-arylsulfonyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (IX) であるとして間違いないように思える。また (IX) を沝取した沝液を酸性にするとふたたび結晶が析出する。この酸性物質は先に構造を明らかにした 2-arylsulfonamido-2-oxazoline^{*1} の $\nu_{\text{C=N}}$ ($1640\sim 1637\text{ cm}^{-1}$) とほとんど同位置 (1635 cm^{-1} 付近) に $\nu_{\text{C=N}}$ の強い吸収を示し原料尿素体の“アミド II 吸収帯”および $\nu_{\text{C=O}}$ は消失している。またこの UV スペクトルは Fig. 2 に示すように 2-arylsulfonamido-2-oxazoline の吸収とよく類似している。したがってこの結晶は (VII) の尿素 (エノール型) 部分において臭化水素酸が離脱し生成したもう一つの閉環成績体すなわち 2-arylsulfonamido-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (VIII) であるとして間違いない。すなわち 1-arylsulfonyl-3-(3-bromopropyl)urea (VII) の閉環反応は 2-bromoethyl 体の場合同様尿素のケト、エノールの 2 型で同時に行なわれるものと思われる。(VII) の閉環反応で 2-bromoethyl 体の場合と異なる点はつぎの 2 点である。まず水酸化ナトリウムによる閉環では尿素のケト型閉環成績体すなわち tetrahydropyrimidinone 体 (IX) の方がエノール型の閉環成績体である 2-aminodihydro-4H-1,3-oxazine 体 (VIII) よりかなり多い比率で生成する (Table II)。また (VII) をピリジンに溶解する方法では閉環は行なわれなかった。なお (VII) は arylsulfonylurea と 3-bromopropylamine $\cdot\text{HBr}$ とをベンゼン中還流する方法によって容易に得られた。

1-aroyl-2-imidazolidinone (XIII) は 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone の場合と同様にピリジン中 2-imidazolidinone に aroyl chloride を作用させて容易に得られた。

1-arylsulfonyl-2-imidazolidinethione (XV) もピリジン中 2-imidazolidinethione に arylsulfonyl chloride を作用させて得られた。(XV) を過酸化水素で酸化すると容易に脱硫して先に構造を確認した 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone を生成することから (XV) の構造を確認した。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

— 1-*p*-Tosyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (IX-1) (EtOH)
 ----- 1-*p*-Tosyl-2-imidazolidinone (EtOH)

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra

— *p*-Tosylamino-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (VIII-1) (EtOH)
 ----- 2-*p*-Tosylamino-oxazoline (EtOH)

実 験 の 部^{*3}

1-Arylsulfonyl-3-(3-bromopropyl)urea (VII) arylsulfonylurea (VI)^{*1} 0.15 mol, 3-bromopropylamine $\cdot$

^{*3} 融点はすべて未補正值。

HBr 44 g (0.2 mol) をベンゼン 500 cc 中 15 hr 攪拌, 還流. 冷後折出した結晶をろ集, 水洗, 乾燥, MeOH より再結晶.

p-toluene 体 (VII-1): mp 141~142°. 収率 90%. $C_{11}H_{15}O_3N_2Br$ Anal. Calcd. C 39.41, H 4.51, N 8.35. Found C 39.37, H 4.54, N 8.13.

p-chlorobenzene 体 (VII-2): mp 138~139°. 収率 89%. $C_{10}H_{12}O_3N_2BrCl$ Anal. Calcd. C 33.77, H 3.40, N 7.88. Found C 33.89, H 3.52, N 7.92.

2-Arylsulfonamido-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (VIII) および 1-arylsulfonyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (IX) (VII) を 15 倍量の 0.5N NaOH に溶解し室温に放置. 数分後から結晶が折出し始める. 2 hr 後折出した結晶をろ取. 適当な溶媒より再結晶し (IX) を得. 母液は HCl 酸性にし氷冷すると再び結晶折出, (VIII) を得 (Table II).

1-Phenylsulfonyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (IX-3) phenylsulfonylurea 20 g (0.1 mol), 3-bromopropylamine·HBr 33 g (0.15 mol) を乾燥ベンゼン 300 cc 中 15 hr 攪拌還流. 冷却後折出した結晶をろ取, 水洗, 乾燥後 MeOH より再結晶し (IX-3) 5.5 g (20%) を得. mp 203~204°. $C_{10}H_{12}O_3N_2S$ Anal. Calcd. C 49.99, H 5.03, N 11.66. Found C 50.04, H 5.01, N 11.06.

1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinone (XI) 2-imidazolidinone と arylsulfonyl chloride とから前報に準じて合成した (Table III). arylsulfonyl chloride: *m*-toluene 体は 2-amino-5-methylbenzenesulfonic acid の脱アミノ化による方法⁴⁾で, また 3-chloro-4-toluene 体は tosyl chloride の Cl 化⁵⁾によって得た.

1-*p*-Chlorophenylsulfonyl-3-acetyl-2-imidazolidinone (XII) 1-*p*-chlorobenzenesulfonyl-2-imidazolidinone^{*1} 4 g を Ac₂O 20 cc 中 3 hr 還流. 冷後水に注ぎ (XII) の粗結晶 4 g を得. Me₂CO より再結晶. mp 198~199°. $C_{11}H_{11}O_4N_2SCl$ Anal. Calcd. C 43.64, H 3.66, N 9.25. Found C 43.92, H 3.31, N 8.93.

1-Aroyl-2-imidazolidinone (XIII) 2-imidazolidinone 0.1 mol をピリジン 50 cc に溶解し氷冷下 aroyl chloride 0.12 mol を加え 3 hr 攪拌. HCl 中に注ぎ折出した結晶を適当な溶媒から再結晶 (Table IV).

1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinethione (XV) 2-imidazolidinethione⁷⁾ 0.05 mol をピリジン 40 cc に溶解し氷冷下 arylsulfonylchloride 0.06 mol を 15 min に加え 3 hr 攪拌. HCl 中に注ぎ折出した結晶を再結晶し (XV) を得 (Table V).

1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinethione (XV) の H₂O₂ による酸化 *p*-toluene 体 (XV-2) 1.3 g を dimethylformamide 20 cc に溶解し氷冷下 10% KOH 10 cc を加え, ついで 35% H₂O₂ 11 g を 30 min を要して加えときどき振盪して 4 hr 室温に放置. 折出した少量の未反応物をろ去し母液に水 60 cc を加え氷室に 1 夜放置. 折出した結晶を MeOH より再結晶. mp 165~166° の結晶 0.4 g を得. 収率 33%. 1-*p*-tolylsulfonyl-2-imidazolidinone^{*1} と混融し融点降下を示さない.

3-(*p*-Chlorophenylsulfonyl)-2-imino- δ -oxazolidine (XVI) *p*-toluene 体の製法⁸⁾に準じて行なった. EtOH から再結晶. mp 134~135°. $C_9H_9O_3N_2Cl$ Anal. Calcd. C 41.46, H 3.48, N 10.75. Found C 41.89, H 3.44, N 10.28.

3-(*p*-Chlorophenylsulfonyl)-2-oxazolidinone (XVII) *p*-toluene 体の製法⁸⁾に準じた. すなわち (XVI) 3 g を 10% H₂SO₄ 60 cc, KMnO₄ 少量とともに 5 min 煮沸. 一度溶解し直ちに固化. 収量定量的. MeOH より再結晶, mp 158°. $C_9H_8O_4NSCl$ Anal. Calcd. C 41.31, H 3.08, N 5.35. Found C 41.47, H 2.95, N 5.06.

1-(*p*-Chlorophenylsulfonyl)-2-pyrrolidinone (XIX) *p*-toluene 体の製法⁹⁾に準じた. すなわち 4-aminobutyric acid 10.3 g (0.1 mol) の NaOH 溶液に *p*-chlorobenzenesulfonyl chloride 25.3 g (0.12 mol) を作用させ N-sulfonyl 体 (XVIII) 18 g を得. 水より再結晶. mp 134°. $C_{10}H_{12}O_4NSCl$ Anal. Calcd. C 43.25, H 4.36, N 5.04. Found C 43.57, H 4.30, N 4.75. つぎに (XVIII) 20 g を SOCl₂ 58 cc 中に冷時徐々に加え, ついで 30 min 還流. 過剰の SOCl₂ を留去し, 残渣を EtOH より再結晶. mp 150~151°. 収量定量的. $C_{10}H_{10}O_3NSCl$ Anal. Calcd. C 46.25, H 3.88, N 5.39. Found C 46.37, H 3.96, N 5.05.

N-(*p*-Chlorophenylsulfonyl)ethylenediamine (XXI) N-acetylethylenediamine¹⁰⁾ と *p*-chlorobenzenesulfonyl chloride とから N-(*p*-chlorophenylsulfonyl)-N'-acetylethylenediamine (XX) を 60% の収率で得. mp 89~90° (ベンゼン). $C_{10}H_{13}O_3N_2SCl$ Anal. Calcd. C 43.40, H 4.73, N 10.13. Found C 43.55, H 4.33, N 10.20. つぎに (XX) 10 g を 10% NaOH 100 cc 中 3.5 hr 還流. 冷後 HCl 酸性にし少量の未反応 (XX) を回収. 母液を pH 8.2~8.4 にし NaCl で塩析. 5.5 g (65%) の (XXI) を得. mp 126~127° (H₂O). $C_8H_{11}O_2N_2SCl$ Anal. Calcd. C 40.98, H 4.73, N 11.94. Found C 40.89, H 4.37, N 11.52.

*4 文献には融点, 沸点については記載がないが, 今回の追試により精製には蒸留を行ない bp_{1.5} 90~92° の留分を用いた. H. Pechmann: Ann. **173**, 195(1874).

6) N. Davies: J. Chem. Soc. **119**, 853(1921).

7) R. L. Shriner, C. D. Snow: Org. Syntheses **26**, 34.

8) E. Fromm, E. Honold: Ber. **55**, 902(1922).

9) K. Poduška, J. Rudinger: Chem. Listy **51**, 616(1957).

10) S. R. Spinall: J. Am. Chem. Soc. **63**, 852(1941).

N-(*p*-Chlorophenylsulfonyl)pyrrolidine (XXII) pyrrolidine 7.2 g と *p*-chlorobenzenesulfonyl chloride 25.4 g とをピリジン 80 cc 中 3 hr 反応させ 24 g の (XXII) を得. EtOH より再結晶, mp 100~101°. $C_{10}H_{12}O_2NSCl$ Anal. Calcd. C 48.88, H 4.92, N 5.70. Found C 49.19, H 5.04, N 5.59.

Table II. 2-Arylsulfonamido-5,6-dihydro-4*H*-1,3-oxazine (VIII) and 1-Arylsulfonyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone (IX)

Compd. No.	Yield (%)	Recrystn. solv.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(VIII-1)	6.6	EtOH	190~191	$C_{11}H_{14}O_3N_2S$	51.95	5.55	11.02	51.90	5.58	10.68
(IX-1)	53	EtOH	183~184	$C_{11}H_{14}O_3N_2S$	51.95	5.55	11.02	52.15	5.38	11.09
(VIII-2)	6.5	EtOH	181~182	$C_{10}H_{11}O_3N_2SCl$	43.72	4.04	10.20	43.53	4.02	10.10
(IX-2)	82	Dioxane	195~196	$C_{10}H_{11}O_3N_2SCl$	43.72	4.04	10.20	43.99	4.21	9.96

Table III. 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinone (XI)

Compd. No.	Yield (%)	Recrystn. solv.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(XI-1)	18	EtOH	153~154	$C_{10}H_{12}O_3N_2S$	50.17	5.04	11.66	49.57	4.85	11.87
(XI-2)	25	EtOH	138~139	$C_{10}H_{12}O_3N_2S$	50.17	5.04	11.66	49.99	4.98	11.45
(XI-3)	20	MeOH	197~198	$C_9H_9O_3N_2S$	39.85	3.34	15.49	40.15	3.45	15.57
(XI-4)	35	Dioxane	210~211	$C_9H_9O_3N_2SI$	30.69	2.58	7.96	30.93	2.54	7.84
(XI-5)	28	MeOH	142~143	$C_{10}H_{11}O_3N_2SCl$	43.72	4.04	10.02	43.91	3.88	9.96

Table IV. 1-Aroyl-2-imidazolidinone (XIII)

Compd. No.	Yield (%)	Recrystn. solv.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(XIII-1)	89	Me ₂ CO	167~168	$C_{10}H_{10}O_2N_2$	63.15	5.30	14.73	63.18	5.22	14.72
(XIII-2)	57	AcOEt	205~206	$C_{11}H_{12}O_2N_2$	64.69	5.92	13.72	64.70	5.68	13.79
(XIII-3)	80	C ₆ H ₆	200~201	$C_{10}H_9O_2N_2Cl$	53.46	4.04	12.47	53.52	3.98	12.17
(XIII-4)	65	MeOH	174~175	$C_{11}H_{12}O_3N_2$	59.99	5.49	12.72	60.28	5.32	12.78

Table V. 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinethione (XV)

Compd. No.	Yield (%)	Recrystn. solv.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(XV-1)	48	EtOH	178~179	$C_9H_{10}O_2N_2S_2$	44.61	4.16	11.56	44.50	4.06	11.41
(XV-2)	43	AcOH	208~209	$C_{10}H_{12}O_2N_2S_2$	46.85	4.72	10.93	47.19	4.71	10.80
(XV-3)	20	EtOH	210~211	$C_9H_9O_2N_2S_2Cl$	39.06	3.28	10.12	39.34	3.36	10.33
(XV-4)	28	AcOH	233~234	$C_{11}H_{13}O_3N_2S_2$	44.13	4.38	14.04	44.41	4.42	13.85

終りに終始御懇篤なる御指導を賜った九州大学 百瀬教授に深謝し、御指導御激励を賜った竜居研究所長ならびに新田博士に感謝致します。また終始実験に協力された小泉、藤郷、古江の諸氏ならびに分析の労を執られた当研究所分析室の各位に感謝致します。

中外製薬株式会社研究所